

PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
 Oficina Internacional
**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
 EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**



(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁷ : C07C 229/28, 227/40	A1	(11) Número de publicación internacional: WO 00/64857 (43) Fecha de publicación internacional: 2 de Noviembre de 2000 (02.11.00)
(21) Solicitud internacional: PCT/ES00/00121 (22) Fecha de la presentación internacional: 4 de Abril de 2000 (04.04.00) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9900858 26 de Abril de 1999 (26.04.99) ES (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): MEDICHEM S.A. [ES/ES]; Fructuós Gelabert, 6-8, E-08970 Sant Joan Despi (ES). (72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): BOSCH LLADO, Jordi [ES/ES]; Plaza Miquel Coll i Alentorn, 2, E-17003 Gerona (ES). ONRUBIA MIGUEL, M ^a del Carmen [ES/ES]; Pasaje del Crédito 5, E-08002 Barcelona (ES). PAGANS LISTA, Eugènia [ES/ES]; Carretera de Palamós, 4, E-17460 Celrà (ES). (74) Mandatarios: CURELL SUÑOL, Marcelino etc.; Passeig de Gràcia, 65 bis, E-08008 Barcelona (ES).	(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada Con informe de búsqueda internacional.	
(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING GABAPENTINE OF PHARMACEUTICAL GRADE (54) Título: PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE GABAPENTINA DE CALIDAD FARMACEUTICA (57) Abstract Process for producing gabapentine of pharmaceutical grade, comprising neutralizing an alcoholic solution of gabapentine chlorhydrate with basic ion exchange resins and insulating directly the gabapentine, without requiring neither the formation nor the isolation of intermediates which are different from the pharmaceutical grade product. (57) Resumen Procedimiento para la obtención de gabapentina de calidad farmacéutica, que consiste en neutralizar una disolución alcohólica de clorhidrato de gabapentina con resinas de intercambio iónico de carácter básico y proceder después al aislamiento directo de la gabapentina, sin requerir ni la formación ni el aislamiento de intermedios distintos del producto de calidad farmacéutica.		

BEST AVAILABLE COPY

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benín	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	ZW	Zimbabue
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia		
CM	Camerún		Democrática de Corea	PL	Polonia		
CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

BEST AVAILABLE COPY

- 1 -

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE GABAPENTINA
DE CALIDAD FARMACÉUTICA.

DESCRIPCION

5

Campo de la técnica

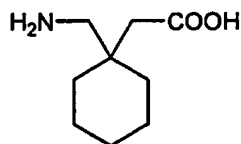
La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de gabapentina apta para su uso farmacéutico mediante la neutralización de disoluciones alcohólicas de clorhidrato de gabapentina con resinas de intercambio iónico de carácter básico.

10

Referencia a la técnica anterior

15

La gabapentina es un aminoácido sintético relacionado con el ácido γ -aminobutírico (GABA) que responde al nombre químico ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético (The Merck Index, Ed. XII) y a la siguiente fórmula



20

El citado compuesto posee actividad terapéutica para trastornos cerebrales de tipo convulsivo, tales como la epilepsia, la hipocinesia, incluido el desfallecimiento, y otros traumas del cerebro y, en general, se considera que produce una mejora de las funciones cerebrales.

25

La gabapentina y varios procedimientos para su obtención están descritos en la patente española ES-A-443723, correspondiente a la patente norteamericana US-A-4024175, en cuyo ejemplo 1 se describe la obtención del aminoácido libre, a partir de su clorhidrato, mediante tratamiento de una disolución acuosa del mismo con un cambiador de iones básico, evaporación del disolvente y cristalización subsiguiente en

30

- 2 -

una mezcla de etanol y éter. Dicho procedimiento, que únicamente está esbozado sin detalles en las mencionadas patentes, adolece de problemas para su aplicación industrial derivados de tener que evaporar grandes cantidades de agua, con el elevado consumo energético que ello supone, y
5 de plantear la utilización de un disolvente como el éter, de elevada peligrosidad y difícil manejo industrial.

El producto obtenido mediante el procedimiento mencionado se corresponde con una forma cristalina no hidratada que resulta coincidente con la que muestra el producto comercial farmacéutico
10 Neurontin[®], que constituye el estándar farmacéutico para la gabapentina.

Posteriormente, en la patente europea EP-B-0 340 677 se describe un procedimiento para obtener dicha forma cristalina no hidratada que requiere la preparación previa de una nueva forma hidratada de gabapentina, caracterizada por sus datos de difracción de Rayos-X. Dicho
15 procedimiento consiste, sucesivamente, en las siguientes etapas:

- a) pasar una disolución acuosa de clorhidrato de gabapentina por una columna de intercambio iónico de carácter básico,
- b) concentrar el eluato hasta obtener una suspensión,
- c) enfriar y añadir alcohol a la suspensión anterior,
- 20 d) enfriar y centrifugar la suspensión obtenida,
- e) secar el producto obtenido, que es la forma hidratada de la gabapentina,
- f) disolver dicha forma hidratada pura en metanol,
- g) diluir y enfriar la disolución obtenida hasta obtener una
25 suspensión,
- h) centrifugar la suspensión y secar el producto, que es la forma no hidratada de la gabapentina.

Resulta claro que el procedimiento descrito resulta ser complicado desde el punto de vista industrial, ya que requiere de varias
30 etapas, la evaporación de cantidades importantes de agua, y el aislamiento de un intermedio en forma pura, la forma hidratada, antes de proceder a una cristalización final, todo lo cual implica complejidad de proceso, una

- 3 -

excesiva ocupación de las instalaciones industriales y pérdidas en el rendimiento del producto deseado.

En la patente norteamericana US-A-5319135, columna 13, líneas 47 y siguientes, se indica que los productos a los que la misma se refiere, entre los que se encuentra la gabapentina, pueden ser obtenidos a partir de sus sales de adición de ácidos, por ejemplo de sus clorhidratos, mediante su neutralización con una larga lista de bases, entre las que se encuentran las aminas libres y las resinas de intercambio iónico de carácter básico, si bien en los ejemplos de dicha patente solo se describe la utilización de las mencionadas resinas para neutralizar disoluciones acuosas, es decir un método que coincide con el ya descrito por las patentes anteriormente mencionadas ES-A-443723 y EP-A-0 340 677. También en el ejemplo 6 de la patente norteamericana US-A-5068413 se describe un procedimiento esencialmente coincidente con el descrito en dichas patentes.

En la solicitud de patente WO-A-98/28255 se describe un método para obtener gabapentina base consistente en disolver el clorhidrato de gabapentina en un disolvente y proceder a su neutralización mediante la adición una amina en disolución, seleccionando dicho disolvente de manera que en el mismo el clorhidrato de la amina que se forma durante la neutralización sea más soluble que la gabapentina anhidra. De acuerdo con la mencionada solicitud de patente, en dicha neutralización se obtiene una nueva forma de la gabapentina anhidra, denominada forma III, que es necesario reprocesar, mediante su digestión o recristalización en otro disolvente, para poder obtener la gabapentina base anhidra de calidad farmacéutica, que en la mencionada solicitud de patente se denomina forma II.

Este último procedimiento no requiere el empleo de resinas de intercambio iónico, pero presenta el inconveniente de que, si no se trabaja con cantidades muy ajustadas de amina neutralizante, el producto obtenido puede verse contaminado con cantidades apreciables de la amina utilizada en la neutralización, que es necesario eliminar posteriormente del producto final, mediante etapas adicionales de purificación. Por ello, en el

- 4 -

ejemplo 1 de la solicitud de patente, que sirve de pauta al resto de los ejemplos preparativos descritos en la misma, se propone la utilización de un claro defecto molar de amina respecto del clorhidrato de gabapentina, lo que indudablemente repercute en disminuciones en el rendimiento del producto obtenido. Además, este procedimiento también obliga a tener que
5 obtener un intermedio, la denominada forma III, que es necesario reprocesar, con la consiguiente complicación de su operativa.

Existe, pues, la necesidad de desarrollar procedimientos alternativos para la obtención de gabapentina apta para su uso
10 farmacéutico que permitan simplificar la obtención industrial de dicho producto y, consiguientemente, reducir los costes de producción.

Objeto de la invención

15 El objeto de la presente invención es un procedimiento simplificado para la obtención de gabapentina apta para su uso farmacéutico, que no requiere la obtención de intermedios que es necesario reprocesar.

20 Descripción de la invención

El procedimiento objeto de la presente invención consiste en sus aspectos esenciales en:

- (i) disolver clorhidrato de gabapentina en un alcohol de cadena
25 corta,
- (ii) tratar la disolución obtenida con una resina de intercambio iónico de carácter básico,
- (iii) concentrar la disolución resultante hasta la formación de una suspensión densa de gabapentina anhidra en el seno del resto
30 del disolvente alcohólico,
- (iv) añadir a la suspensión formada en la etapa anterior una mezcla de un alcohol de cadena corta y agua y calentar hasta la redisolución completa del precipitado, y

- 5 -

- (v) precipitar la gabapentina anhidra mediante enfriamiento, y recuperar el producto obtenido mediante filtración y secado.

Tanto la gabapentina que precipita durante la etapa de concentración (iii), como la que se obtiene como producto final, son gabapentina base anhidra con la estructura cristalina propia del producto convencional de calidad farmacéutica, tal como se desprende de la coincidencia substancial de su espectro IR y su difractograma de Rayos-X en polvo con los propios de dicho producto convencional.

El clorhidrato de gabapentina de partida puede obtenerse mediante los procedimientos descritos en cualquiera de las patentes ES-A-443723 y EP-B-0 340 677, aunque también se pueden citar otras descripciones adicionales tales como las contenidas en las patentes norteamericanas US-A-5132451, US-A-5319135, US-A-5362883, US-A-5068413, US-A-5091567, US-A-5095148, US-A-5130455, US-A-5136091 y US-A-5149870. Dicho clorhidrato de partida puede utilizarse en forma anhidra o puede estar hidratado con proporciones variables de agua entre el 2% y el 12% en peso, y no necesita estar previamente purificado, por lo que ventajosamente puede utilizarse como producto de partida el clorhidrato de gabapentina crudo proveniente de las etapas anteriores de síntesis.

Tanto el alcohol de cadena corta de la etapa (i) como el de la etapa (iv) del procedimiento objeto de la invención se seleccionan entre los alcoholes alifáticos C₁-C₄, lineales o ramificados, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etc., si bien resulta preferido en ambos casos el empleo de metanol.

Las resinas de intercambio iónico de carácter básico se seleccionan entre las habitualmente disponibles en el comercio, bien conocidas por el experto, tales como por ejemplo los productos comerciales BAYER MP-62 o AMBERLITE® IRA-67.

De manera preferida la interacción entre la disolución alcohólica del clorhidrato de gabapentina y la resina se efectúa mediante el paso de dicha disolución a través de una columna rellena con una cantidad de resina suficiente como para que su capacidad de intercambio iónico sea

- 6 -

superior a la estequiométrica necesaria para una neutralización completa, preferiblemente comprendida entre 1,1 y 3 equivalentes de resina cambiadora por cada equivalente de clorhidrato de gabapentina, más preferiblemente entre 1,5 y 2,5 equivalentes.

5 La concentración de la disolución alcohólica de gabapentina base obtenida después de la neutralización con las resinas de intercambio iónico se efectúa mediante destilación del disolvente a presión reducida, de manera que la temperatura no sobrepase los 50° C, preferiblemente los 35° C, y dicha concentración se continúa hasta la formación de una
10 suspensión densa.

La suspensión de gabapentina anhidra obtenida en la etapa de concentración se redisuelve utilizando una mezcla de alcohol de cadena corta y agua con una proporción alcohol/agua comprendida entre 60:40 y 90:10 (v/v), preferiblemente comprendida entre 70:30 y 85:15 (v/v), y
15 calentando la mezcla a una temperatura no superior a la del reflujo de la mezcla de disolventes, preferiblemente comprendida entre 55° C y 75° C.

La disolución obtenida se deja enfriar, siendo conveniente, aunque no estrictamente necesario, sembrar con unos cristales de gabapentina anhidra de calidad farmacéutica cuando la temperatura de
20 dicha disolución se encuentra entre 30° C y 50° C. Con el fin de completar la precipitación de manera exhaustiva resulta preferible añadir, cuando la suspensión se encuentra a la temperatura ambiente, un disolvente alcohólico con menor capacidad de disolución de la gabapentina, por ejemplo isopropanol, posteriormente se continúa enfriando hasta una
25 temperatura inferior a 5° C, y se mantiene a dicha temperatura la suspensión ya formada durante un tiempo adicional. El filtrado y secado del producto se efectúa por medios convencionales, bien conocidos por el experto.

Como ya se ha indicado, tanto la gabapentina precipitada
30 durante la etapa de concentración como la que cristaliza como producto final son gabapentina base anhidra que presenta la estructura cristalina convencional del producto de calidad farmacéutica, lo que muestra claramente que el procedimiento objeto de la invención no requiere ni la

- 7 -

formación ni el aislamiento de intermedios distintos del producto de calidad farmacéutica.

El procedimiento objeto de la invención resulta ser sencillo y económico, ya que solo requiere de operaciones industriales simples, los
5 rendimientos obtenidos son buenos y los consumos de materias primas resultan muy adecuados debido a que las resinas empleadas admiten su regeneración con muy buenos resultados y todos los disolventes utilizados son recuperables.

Los ejemplos que siguen a continuación se exponen a efectos de
10 proporcionar al experto en la materia una explicación suficientemente clara y completa de la presente invención, pero no deben ser considerados como limitaciones a los aspectos esenciales del objeto de la misma, tal como han sido expuestos en los apartados anteriores de esta descripción.

15 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se disuelven 48 g de clorhidrato de gabapentina crudo, equivalentes a 42,5 g de producto, en 880 mL de metanol, y la disolución
20 obtenida, después de ser filtrada para eliminar impurezas insolubles, se pasa a través de una columna rellena con 280 mL de resina de intercambio iónico débilmente básica BAYER MP-2, con una capacidad de intercambio iónico de 1,5 meq/mL, que previamente ha sido lavada con agua, a contracorriente, y después con metanol para desplazar el agua. El flujo de
25 paso de la disolución metanólica es de 28 mL/min. y, una vez ha pasado toda la disolución, se continúa pasando metanol hasta que el contenido de gabapentina en el eluato, determinado mediante comparación con un patrón en cromatografía de capa fina, es inferior al 0,1%. Se obtienen en
30 total 1200 g de disolución metanólica con un contenido en gabapentina base de 32,5 g (Rendimiento 93%).

La disolución metanólica obtenida se concentra mediante destilación a presión reducida, de manera que la temperatura interior no sobrepase los 30° C, hasta que en el interior del recipiente de destilación

- 8 -

se forma una suspensión densa que presenta un volumen aproximado de 30 mL. Se filtra una muestra alícuota que muestra un espectro IR (KBr) y un difractograma de Rayos-X en polvo esencialmente coincidentes con los obtenidos a partir de una muestra estándar de gabapentina anhidra de calidad farmacéutica.

A la suspensión densa obtenida se le añade una mezcla que contiene 81 mL de metanol y 21 mL de agua y se calienta a 65°C, produciéndose la redisolución del precipitado. A continuación se deja enfriar hasta 40° C, se efectúa una siembra con unos cristales de gabapentina anhidra de calidad farmacéutica, y se continúa enfriando hasta alcanzar los 20° C, temperatura a la que se añaden 82 mL de isopropanol a lo largo de un tiempo de diez minutos. Se enfría la suspensión formada hasta una temperatura comprendida entre 0° C y 5° C y se mantiene dicha temperatura durante un tiempo adicional de dos horas.

Después de filtrar y secar a vacío, a temperatura inferior a 40° C, se obtienen 23,4 g de gabapentina anhidra de calidad farmacéutica (Rendimiento total, desde clorhidrato de gabapentina, 66,5%).

Ejemplo 2

Operando de la misma forma que en el ejemplo 1, pero utilizando para las mismas cantidades 250 mL de resina de intercambio iónico débilmente básica AMBERLITE® IRA-67, con una capacidad de intercambio iónico de 1,6 meq/mL, se obtienen 23,2 g de gabapentina anhidra de calidad farmacéutica (Rendimiento total, desde clorhidrato de gabapentina, 66,0%).

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Procedimiento de obtención de gabapentina de calidad farmacéutica, que se caracteriza por comprender las siguientes operaciones:
- (i) disolver clorhidrato de gabapentina en un alcohol de cadena corta,
 - 10 (ii) tratar la disolución obtenida con una resina de intercambio iónico de carácter básico,
 - (iii) concentrar la disolución resultante hasta la formación de una suspensión densa de gabapentina anhidra en el seno del resto del disolvente alcohólico,
 - 15 (iv) añadir a la suspensión formada en la etapa anterior una mezcla de un alcohol de cadena corta y agua y calentar hasta la redisolución completa del precipitado, y
 - (v) precipitar la gabapentina anhidra mediante enfriamiento y recuperar el producto obtenido mediante filtración y secado.
 - 20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el alcohol de cadena corta de las etapas (i) y (iv) se selecciona entre los alcoholes alifáticos C₁-C₄, lineales o ramificados.
 - 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el alcohol de cadena corta de las etapas (i) y (iv) es el metanol.
 - 25 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la interacción entre la disolución alcohólica del clorhidrato de gabapentina y la resina se efectúa mediante el paso de dicha disolución a través de una columna rellena con una cantidad de resina suficiente como para que su capacidad de intercambio iónico sea superior a la estequiométrica necesaria para una neutralización completa.
 - 30 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se utilizan entre 1,1 y 3 equivalentes de resina cambiadora por cada equivalente de clorhidrato de gabapentina.

-10-

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se utilizan entre 1,5 y 2,5 equivalentes de resina cambiadora por cada equivalente de clorhidrato de gabapentina.

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración de la disolución alcohólica de la etapa (iii) se efectúa a una temperatura inferior a 50° C.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de alcohol de cadena corta y agua de la etapa (iv) tiene una proporción alcohol/agua comprendida entre 60:40 y 90:10 (v/v).

10 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la mezcla de alcohol de cadena corta y agua de la etapa (iv) tiene una proporción alcohol/agua comprendida entre 70:30 y 85:15 (v/v).

10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 8 y 9, caracterizado porque en la etapa (iv) la redisolución de la suspensión
15 densa proveniente de la etapa anterior se efectúa a una temperatura comprendida entre 55° C y 75° C.

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la precipitación de la etapa 5 se ayuda mediante siembra con cristales de gabapentina anhidra de calidad farmacéutica.

20 12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque durante el enfriamiento de la etapa (v) se añade isopropanol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 00/00121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07C 229/28, 227/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 340677 A(WARNER-LAMBERT), 8 November 1989 (08.11.89) Claims 4-9, examples 2,3 cited in the application	1-12
P,X	WO 00/01660 A(ZAMBON), 13 january 2000 (13.01.00) Claims, examples	1-12
A	WP 98/28255A (TEVA PHARMACEUTICALS), 2 July 1998 (02.07.98) Claim 1, abstract, cited in the application	1-12
P,A	WO 99/61408 (MEDICHEM) 2 December 1999 (02.12.99) Abstract	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 May 2000 (04.05.2000)

Date of mailing of the international search report

19 May 2000 (19.05.2000)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 00/00121

EP 340677 A

08.11.1989

EP 340677 B	02.02.1994
AU 3267889 A	02.11.1989
DK 8902126 A	03.11.1989
FI 8902067 A	03.11.1989
US 4894476 A	16.01.1990
US 4960931 A	02.10.1990
CA 1306755 A	25.08.1992
DE 68912819 E	17.03.1994
ES 2061774 T	16.12.1994
IE 62958 B	08.03.1995
JP 2011546 A	16.01.1990
JP 2619951 B	11.06.1997

WO 00/01660 A

13.01.2000

NINGUNO

WO 98/28255 A

02.07.1998

EP 950044 A	20.10.1999
AU 5799098 A	17.07.1998

WO 99/61408 A

02.12.1999

AU 3710699 A	13.12.1999
ES 2137137 A	01.12.199

BEST AVAILABLE COPY

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ ES 00/00121

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07C 229/28, 227/40

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	EP 340677 A (WARNER-LAMBERT), 08.11.1989 Reivindicaciones 4-9, ejemplos 2,3 citada en la solicitud	1-12
P,X	WO 00/01660 A (ZAMBON), 13.01.2000 Reivindicaciones, ejemplos	1-12
A	WO 98/28255A (TEVA PHARMACEUTICALS), 02.07.1998 Reivindicación 1, resumen, citada en la solicitud	1-12
P,A	WO 99/61408 (MEDICHEM) 02.12.1999 Resumen	1

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 04 Mayo 2000 (04.05.2000)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

19 MAY 2000

19.05.00

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

P. Fernández Fernández

n° de teléfono + 34 1 3495352

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 00/00121

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 340677 A	08.11.1989	EP 340677 B AU 3267889 A DK 8902126 A FI 8902067 A US 4894476 A US 4960931 A CA 1306755 A DE 68912819 E ES 2061774 T IE 62958 B JP 2011546 A JP 2619951 B	02.02.1994 02.11.1989 03.11.1989 03.11.1989 16.01.1990 02.10.1990 25.08.1992 17.03.1994 16.12.1994 08.03.1995 16.01.1990 11.06.1997
WO 00/01660 A	13.01.2000	NINGUNO	
WO 98/28255 A	02.07.1998	EP 950044 A AU 5799098 A	20.10.1999 17.07.1998
WO 99/61408 A	02.12.1999	AU 3710699 A ES 2137137 A	13.12.1999 01.12.199